

14. Тютюник В.Л., *Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза*. Рус. мед. журн., 2006; 14 (18): 1307-1310.

15. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., *Перинатальные инфекции: Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений*. Практическое руководство. СПб., 2002. 352 с.

16. Шехтман М., *Острые вирусные гепатиты перинатальные исходы*. Акушерство и гинекология, 2000; 2: 3-7.

17. Battistelli M., Burattini S., Pomini F. et al., *Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases*. Microsc. Res. Tech., 2004; 65:150-158.

18. Bernstein I., Gabbe S.G., *Intrauterine growth restriction*. J.R.Nieby I., Simpson J.L., Annas G.J. et al., eds. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 863-866.

19. Burroughs A.K., *Liver disease and pregnancy*. Oxford Med. Publ., 1991, p.1321-1336

20. Mast E.E., Margolis H.S., Fiore A.E., Brink E.W., Goldstein S.T., Wang S.A., et al., *A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents*. MMWR Recomm Rep., 2005; 54: 1-31.

21. *Viral Hepatitis Prevention Board, Viral Hepatitis*, December 2006, vol. 1, nr. 1, Antwerpen, Belgium, p.1-4.

### Rezumat

Ultimele decenii se caracterizează prin creşterea numărului persoanelor infectate şi a celor care suferă de boli cronice ale ficatului (BCF), îndeosebi printre persoanele tinere şi de vîrstă reproductivă. Aşadar, creşte şi numărul gravidelor care suferă de BCF, fapt ce are o importanţă medico-socială semnificativă, ţinând cont de gravitatea maladiei, procentul de cronicizare, invalidizare şi de dezvoltare primară a cancerului hepatic. Articolul dat reflectă particularităţile evoluţiei sarcinii şi naşterii la pacientele cu hepatita virală B cronică spitalizate în IMSP SCM nr. 1, mun. Chişinău, în perioada 2004-2010.

### Summary

The last decades are characterized by an increased morbidity rate from the hepatic disease, the patients including both newly infected and those having a chronic disease, this frequently developing in young people and those of the reproductive age. Thus, the number of the pregnant women with chronic hepatic disease (CHD) is increasing, which has an important medico-social significance, taking into consideration the severity of the disease, the percentage of chronic cases, the disability rate and the development of primary hepatic cancer. The article shows the peculiarities of pregnancy and delivery evolution in patients with chronic viral B hepatitis, data referring to city hospital Nr. 1 in Chisinau, Moldova (years 2004-2010).

### Резюме

В последние годы отмечается увеличение числа инфицированных больных и тех, кто страдает хроническими заболеваниями печени (ХЗП), особенно среди молодых и лиц репродуктивного возраста. Соответственно, растёт количества беременных, страдающих хроническими заболеваниями печени, что имеет огромное медико-социальное значение, за счёт тяжести патологии, процента хронизации, инвалидизации и развития первичного рака печени. Данная статья отражает особенности течения беременности и родов у пациенток с хроническим вирусным гепатитом В, госпитализированных в МКБ N 1, гор. Кишинева, в период 2004-2010 г.

## ROLUL PROGESTERONULUI ÎN TERAPIA PREMATURITĂȚII

**Gheorghe Paladi**, acad., prof. univ.,  
**Veaceslav Moşin**, dr. hab. în medicină, prof.  
univ., **Ludmila Tăutu**, doctorandă,  
**Aliona Bogdan**, medic-rezident,  
USMF „Nicolae Testemiţanu”

Incidenţa prematurităţii, atât pe plan mondial, cât şi în ţările dezvoltate, nu numai că nu a putut fi redusă, ci chiar s-a mărit din cauza implementării pe larg a metodelor de reproducere asistată, a creşterii incidenţei sarcinilor multiple, amânării naşterii primului copil după vârsta de 30 ani. Numai în SUA, din 1990 şi până în 2010 ponderea copiilor ce s-au născut prematur a crescut cu mai mult de 20%, iar din 1986 – cu 36% [1].

Deşi supravieţuirea nou-născuţilor prematuri a fost îmbunătăţită în ultimii 20-30 de ani, aceştia furnizează între 70% şi 85% din pierderile perinatale şi aproximativ 50% din morbiditatea neurologică pe termen lung [2]. Costurile estimate atât ale îngrijirii neonatale, cât şi ale morbidităţii pe termen lung, determinate de prematuritate în SUA în 2005, au depăşit 26,2 milioane de dolari [1]. Sarcina multiplă e una dintre principalele cauze obstetricale de tributare a prematurităţii, practic fiecare a doua sarcină finisându-se până la 37 de săptămâni de gestaţie, spre deosebire de sarcinile monofetale în care ponderea prematurităţii e de 5-15%.

Multiplele cercetări nu au reuşit până la urmă să elucideze mecanismele complexe ce alcătuiesc lanţul patogenic al prematurităţii în ceea ce priveşte, în special, sarcina multiplă. Această incompletă cunoaştere a etiopatogeniei duce inevitabil la imposibilitatea elaborării şi implementării unei prevenţii reale a naşterii

premature, precum și la o ineficiență relativă a metodelor terapeutice actuale. Prin urmare, marea majoritate a măsurilor terapeutice ce vizează prelungirea gestației nu pot fi considerate net eficiente, iar cele de îmbunătățire a prognosticului fetal nu rezolvă nici pe departe toate problemele prematurului.

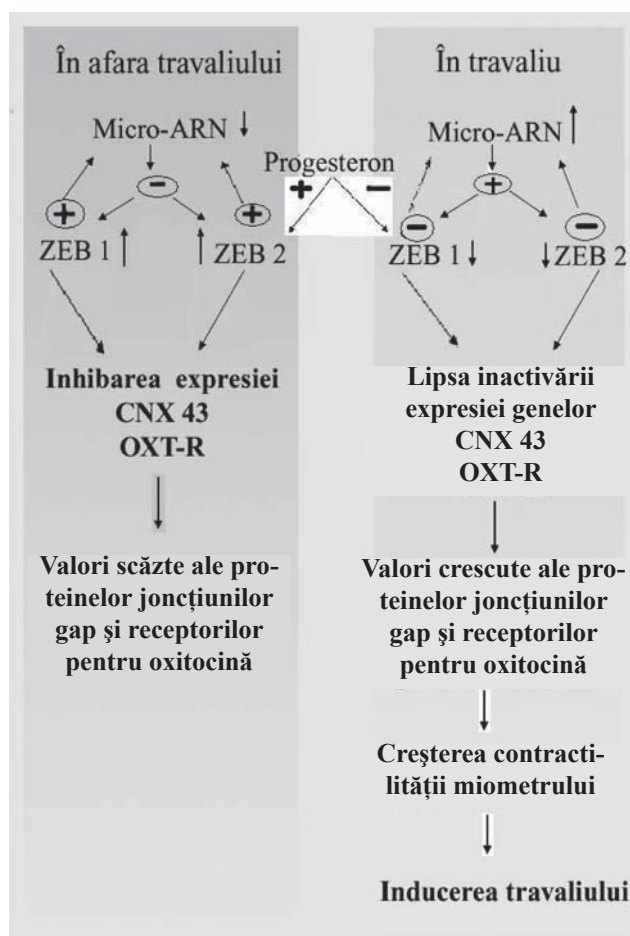
Începând cu studiile lui da Fonseca (2003), Meis (2004) și colab., tot mai mult în tratamentul prematurității se acordă atenție utilizării progesteronului. Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor a recunoscut rolul progesteronului în prevenirea nașterilor premature la paciențele aflate în grupa de risc [8,11,12].

Progesteronul relaxează mușchiul uterin prin inhibarea expresiei:

- genelor ce codifică informația referitoare la sinteza receptorilor pentru oxitocină (OXTR) și, prin urmare, în acest mod influențând reactivitatea mușchiului uterin la hormon;
- genelor responsabile de sinteza proteinelor joncțiunilor gap (CNX 43) cu rol în sincronizarea impulsului contractil [4,6,7].

Mecanismul prin care progesteronul influențează expresia acestor gene a putut fi cât de cât descris doar după descoperirea micro-ARN 200 (1994) și în urma descrierii de către Renthal și colab. (2010) a celor doi factori inhibitori ai micro-ARN – ZEB1/ZEB2 –, prin intermediul cărora valorile progesteronului ar influența transmiterea informației genetice (vezi figura).

Micro-ARN face parte din categoria acizilor ribonucleici scurți (22 nucleotide), fiind dotată cu activitate enzimatică. Este un blocant al transmiterii informației genetice implicate în stoparea procesului de translație și a celui de degradare a ARN. De asemenea, se presupune că ar influența și procesul de formare a ARNm matur. ARN precursor conține secvențe complementare cu întreaga regiune transcrisă din genă (zona centrală sau *cadrul de lectură*), ce conține exoni (regiuni *exprimate*, codante) și introni (regiuni *intercalare*, necodante). După sinteză, transcriptul ARN primar suferă o procesare complexă ce constă în *decuparea* precisă și eliminarea ARN intronic, urmată de *reunirea/legarea* “cap la cap” a ARN exonic, care va forma **ARNm matur**, alcătuit dintr-o serie continuă și contiguă de exoni. *Excizia și reunirea* sunt operații foarte delicate, care trebuie să fie deosebit de *precise*: o eroare de decupare cu un singur nucleotid modifică “cadrul de lectură” și, după translație, va produce o proteină anormală. Mecanismul de decupare e mediat de un complex ARN scurt, inclusiv micro-ARN. Genomul uman codifică până la 1000 de micro-ARN ce au capacitatea de a bloca transmiterea informației genetice pentru aproximativ 60% din gene [4,6,7].



*Mecanismul prin care progesteronul este implicat în declanșarea travaliului.*

Sursa: „The New England Journal of Medicine”, 364; 10, march 10, 2011.

În același timp, un rol important în declanșarea travaliului – atât prematur, cât și la termen – îl are și colul uterin. Maturarea colului uterin e un proces biochimic activ, ce poate fi declanșat în absența contracțiilor uterine și e asociat cu reorganizarea esențială a matricei extracelulare, în special a collagenului. Nu numai concentrația collagenului scade cu 30-70%, dar se modifică și raportul dintre diferite tipuri de fibre de collagen, predominând cele hidrosolubile. Maturarea colului uterin e un proces inflamator-like, fiind semnalate infiltrarea cu leucocite și creșterea citokinelor (IL 1,8) [8]. Progesteronul joacă un rol important și în acest proces prin acțiuni inhibitoare asupra fosfolipazei A2 – enzimă responsabilă de producția acidului arahidonic, precursorul principal al sintezei prostaglandinelor.

Cu toate că sunt semnalate unele succese privind înțelegerea determinismului travaliului, totalitatea aspectelor biomecanismului inițierii nașterii rămâne încă puțin elucidate. Primele cercetări referitoare la utilizarea progesteronului în prevenirea nașterilor premature au apărut încă la mijlocul secolului XX.

Datorită actualităţii problemei, multiplelor aspecte neelucidate şi posibilităţilor oferite în cercetare de progresul tehnico-ştiinţific, în ultimii ani au apărut multiple studii ce au abordat acest subiect. Cu toate acestea, nu este încă clar care preparat gestagen e cel optim, în ce doze şi prin care mod de administrare, care sunt cu siguranţă grupele de pacienţi la care administrarea de progesteron ar fi eficientă.

În ce priveşte preparatele gestagene utilizate în tratamentul pacienţilor cu risc de naştere prematură, acestea sunt: derivate de estran (didrogesteronă – diufaston) sau pregnan (17 alpha hidroxiprogesteron caproat) şi gestagene naturale microdozate (utrogestan, endometrina, crainone). Conform studiilor efectuate de O'Brien J.M. şi colab. (2007), ulterior de Fonseca E.B. şi colab. (2008), administrarea locală a progesteronului sub formă de capsule sau gel ar fi mai eficientă, ceea ce se explică prin evitarea pasajului hepatic, soldată cu o biodisponibilitate mai mare. În acelaşi timp, administrarea vaginală permite excluderea efectelor secundare sistemice ca fatigabilitatea, cefaleea, tulburări gastrointestinale [21]. Unul dintre cele mai utilizate gestagene de sinteză este 17 alpha-hidroxiprogesteronul, unicul mod de administrare a acestuia e cel intramuscular, în una sau două prize pe săptămână. Efecte adverse sunt semnalate la majoritatea pacienţilor (50%), dar sunt de obicei reduse şi locale. Calea parenterală e avantajoasă prin faptul că permite administrarea unei doze sigure, într-un interval exact de timp. Un important aspect ce ţine de preparatele gestagene de sinteză sunt posibilele efecte adverse asupra produsului de concepere, atât pe termen scurt cât, şi la distanţă. Studiile efectuate de Meis şi colab. (1994, 2009), nu au evidenţiat efecte negative asupra fătului, semnalate la distanţă în urma utilizării a 17 alpha-hidroxiprogesteronului.

Sunt controversate şi datele ce ţin de valoarea clinică a concentraţiei progesteronului dozat în sângele

periferic. Progesteronul seric cel mai frecvent e dozat utilizând metoda imunoflorescentă şi cea imunoenzimatică ELISA. Valorile serice ale acestui hormon în raport cu termenul de gestaţie sunt prezentate în *tabelul* ce urmează.

Cercetările privind utilizarea progesteronului au vizat în special trei mari grupe de pacienţi cu risc înalt: pacienţi cu antecedente de naşteri premature, cu col uterin scurtat confirmat ultrasonografic şi cele cu sarcini multiple [8,11,12,218,19,21]. La moment dispunem de rezultatele mai multor studii randomizate ce ţin de pacienţii cu naşteri premature în antecedente. Două dintre ele au stabilit o reducere a incidenţei naşterilor premature la acest contingent cu până la 30-50%. În cazul primului studiu, Meis şi colab. (2004) au utilizat 17 alfa-hidroxiprogesteron (250 mg), iar în cel de al doilea studiu, efectuat de Forseca şi colab., pacienţilor le-a fost administrat progesteron microizat (100 mg). O scădere a incidenţei naşterilor premature la acest contingent de pacienţi cu 33% până la 35 săptămâni şi cu 42% până la 32 săptămâni, precum şi o masă la naştere mai mare cu aproximativ 475 gr au fost remarcate şi în studiul efectuat de Mackenzie [21]. Nu s-a demonstrat nici un beneficiu de la administrarea unor doze mari de progesteron.

Un alt grup de pacienţi, pentru care a fost cercetată utilizarea profilactică a progesteronului, sunt cele la care ultrasonografic a fost confirmată scurtarea colului uterin. În urma studiilor efectuate se pot face următoarele concluzii:

- Reducerea ratei naşterilor premature la administrarea de progesteron nu a depins de gradul de scurtare a colului uterin, fiind similară atât în cazul pacienţilor cu un col de 25-20 mm, cât şi de 20-10 mm şi mai puţin de 10 mm.

- În cazul scurtării colului uterin, administrarea progesteronului a fost justificată şi în lipsa antecedentelor de naştere prematură.

**Concentraţia progesteronului în sângele periferic la o pacientă cu sarcină monofetală fiziologică (după Serov).**

Termenul sarcinii (săpt.,)	Valoarea progesteronului			Termenul sarcinii (săpt.)	Valoarea progesteronului		
	ngr/ml	nmol/gr	nmol/l		ngr/ml	nmol/gr	nmol/l
1-2	15,2	48,2	48	21-22	58,3	185,1	150-220
3-4	23,3	73,9	74	23-24	68,6	218	189-247
5-6	20,1	63,8	64	25-26	74,8	237,6	197-278
7-8	22,1	70,1	70	27-28	93,3	296,1	251-341
9-10	25,4	80,6	81	29-30	93,8	297,8	270-326
11-12	31,8	101,1	101	31-32	114,4	363,1	323-403
13-14	35,1	111,4	111	33-34	119,4	378,9	325-433
15-16	47,4	150,6	151	35-36	129,8	412,1	356-468
17-18	47,2	149,7	150	37-38	152,7	484,8	422-547
19-20	50,6	160,7	161	39-40	192,8	612,2	478-746

- S-au obținut aceleași rezultate la administrarea a 90-100 mg sau a 200 mg de progesteron zilnic.
- Beneficiul tratamentului pare să nu depindă de vârsta pacientei, indicele de masă corporal, etnie.
- În cazul pacientelor cu sarcini multiple și scurtarea colului uterin, administrarea de progesteron a fost asociată cu scăderea morbidității neonatale, dar nu și cu o reducere a prematurității.

Conform ultimelor date (Forseca et al., 2010), administrarea de progesteron în sarcinile multiple pentru prevenirea nașterilor premature e neeficientă. Însă în nici un studiu ce a avut drept scop evidențierea eficacității progesteronului în cazul sarcinilor multiple nu s-a ținut cont de corionicitate. Sarcinile multiple într-o proporție de 78% sunt dicorionice, diamniotice (în această categorie fiind incluse și sarcinile multiple după FIV), fiind prezente două placentă, secreția progesteronică e asigurată suficient. Nu sunt însă studii în ce privește utilizarea progesteronului în sarcinile multiple monocorionice (cu o placenta). În lucrarea lui Dodd J.M. și colab., publicată în 2009, în general se presupune că în sarcinile multiple, pentru a obține efecte terapeutice, sunt necesare doze mai mari de progesteron.

Experiența noastră clinică – două cazuri de hepatite medicamentoase survenite pe fond de administrare de progesteron la paciente cu sarcini multiple obținute asistat (proedura de reproducere efectuându-se la Kiev), ne face să fim categoric împotriva acestui concept. Prin urmare, tratamentul de prevenire a nașterilor premature cu progesteron e justificat în cazul pacientelor cu sarcini premature în antecedente și la pacientele asimptomatice, la care ultrasonografic a fost confirmată scurtarea colului uterin. Dozele mari de progesteron administrate pacientelor din grupa de risc nu au îmbunătățit rezultatele perinatale obținute. Asociația Obstetricienilor Ginecologi din Canada recomandă utilizarea progesteronului micronizat per vaginum în doză de doar 100 mg, iar 17 hidrohiprosteronului – câte 250 mg de două ori pe săptămână. În ce privește sarcinile multiple, studiile efectuate până la moment nu au ținut cont de corionicitate. Datele noastre confirmă necesitatea administrării tratamentului cu progesteron la pacientele cu sarcini monocoriale și inutilitatea prescrierii acestuia la cele dicoriale, inclusiv obținute asistat.

Reieșind din cele expuse mai sus, ne-am propus să realizăm un studiu caz-martor, scopul căruia a fost de a aprecia justificarea administrării progesteronului în sarcinile multiple în raport cu corionicitatea. Cercetarea a fost efectuată pe parcursul unui an (2011), pe un eșantion de 60 de cazuri clinice. Au fost apreciate valorile serice ale progesteronului la toate pacientele din studiu la termenul sarcinii de 20, 25 și 30 de

săptămâni prin metoda imunofluorescentă. Pacientele incluse în studiu au fost divizate în două loturi.

Lotul I a fost constituit din pacientele cu sarcini monocorionice, el fiind separat în două subloturi: Ia, format din 13 paciente, care începând cu al doilea trimestru de sarcină, nu au primit tratament cu progesteron, și lotul Ib (16 cazuri) în care acest tratament a fost administrat.

Lotul II de cercetare a fost format din pacientele cu sarcini multiple dicorionice, și acest lot fiind separat după același principiu în două subloturi (IIa și IIb) a câte 15 bolnave. În cazul pacientelor din sublotul Ia, valorile serice ale progesteronului au fost practic similare cu cele din sarcinile monofetale. În sublotul Ib și lotul II valorile progesteronului seric au fost cuprinse între 1000 și 1500 nmol/l, la termenul de 20 săptămâni, și 3000-3500 nmol/l la termenul de 30 săptămâni. Datele preliminare (nu toate pacientele până la moment au născut) nu au evidențiat diferențe semnificative ce țin de prematuritate în cazul lotului II de studiu. În ce privește sarcinile multiple monocorionice din sublotul Ia, până în prezent au născut 11 paciente, dintre ele doar 2 la termen, prematuritatea a constituit 81,2%. În cazul pacientelor cu sarcini monocorionice ce au primit tratament progesteronic, dintre care doar o pacientă nu a născut încă, incidența prematurității e de doar 59%.

### Concluzii

1. Tratamentul de prevenire a nașterilor premature cu progesteron e justificat în cazul pacientelor cu sarcini premature în antecedente și la pacientele asimptomatice, la care ultrasonografic a fost confirmată scurtarea colului uterin.

2. Dozele mari de progesteron administrate pacientelor din grupa de risc nu au îmbunătățit rezultatele perinatale obținute. Asociația Obstetricienilor Ginecologi din Canada recomandă utilizarea progesteronului micronizat per vaginum în doză de doar 100 mg, iar a 17 hidrohiprosteronului – câte 250 mg de două ori pe săptămână.

3. În ceea ce privește sarcinile multiple, studiile efectuate până la moment nu au ținut cont de corionicitate. Datele noastre confirmă necesitatea administrării tratamentului cu progesteron la pacientele cu sarcini monocoriale și inutilitatea prescrierii acestuia la cele dicoriale, inclusiv obținute asistat.

### Bibliografie

1. Ruben J. Kuon., Shao-Qing Shi., Holger Maul et al., *Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, to route of administration, and the vehicle.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010. [www.AJOG.org](http://www.AJOG.org).



2. Dan Farine, Toronto O.N., William Robert Mundle et al., *The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth.*, 2008; No. 202.
3. Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A., *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth.* Cochrane Database Syst Rev, 2009.
4. Tamas Zakar, Sam Mesiano, *How Does Progesterone Relax the Uterus in Pregnancy?* The New England Journal of Medicine, march 10, 2011.
5. Renthal N.E., Chen C.C., Williams K.C., Gerard R.D., Prange-Kiel J., Mendelson C.R., *miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor.* Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2010;107:20828-20833.
6. Brabletz S., Brabletz T., *The ZEB/miR-200 feedback loop — a motor for cellular plasticity in development and cancer?* EMBO (European Molecular Biology Organization), Rep. 2010;11:670-677.
7. Madsen G., Zakar T., Ku C.Y., Sanborn B.M., Smith R., Mesiano S., *Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004;89:1010-1013.
8. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaides K.H., *Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix.* N. Engl. J. Med., 2007; 357:462-469.
9. Rouse D.J., Caritis S.N., Peaceman A.M., Sciscione A., Thom E.A., Spong C.Y., et al., *A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins.* N. Engl. J. Med., 2007; 357(5):454-461.
10. Hui D., Liu G., Kavuma E., Hewson S.A., McKay D., Hannah M.E., *Preterm labour and birth: a survey of clinical practice regarding use of tocolytics, antenatal corticosteroids, and progesterone.* J. Obstet. Gynaecol. Can., 2007; 29(2):117-130.
11. Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah M.E., *Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Am. J. Obstet. Gynecol., 2006; 194(5):1234-1242.
12. American College of Obstetricians and Gynecologist. *Use of progesterone to reduce preterm birth: ACOG committee opinion no. 2919.* Obstet. Gynecol., 2003.
13. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R., *Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet, 2008; 371:75-84.
14. O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F. et al., *Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ultrasound Obstet. Gynecol., 2007; 30:687-696.
15. Miles R.A., Paulson R.J., Lobo R.A., Press M.F., Dahmouh L., Sauer M.V., *Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study.* Fertil Steril., 1994 62:485-490.
16. Northen A.T., Norman G.S., Anderson K. et al., *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network: follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo.* Obstet. Gynecol., 2007; 110:865-872.
17. Rouse D.J., Caritis S.N., Peaceman A. et al., *A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins.* N. Engl. J. Med., 2007; 357:454-461.
18. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D. et al., *Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System births: final data for 2005.* Natl. Vital Stat. Rep., 2007; 56:1-103.
19. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., *Современные методы лечения при преждевременных родах.*, Российский Вестник Акушера-Гинеколога 2009, 2: 29-34.
20. Farine D., Mundle W.R., Dodd J., *The use of progesterone for prevention of preterm birth.* J. Obstet. Gynecol. Can., 2008; 30:67-71.
21. Borna S., Sahabi N., *Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial.* Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol., 2008;48:58-63.
22. Alan Thevenet N. Tita, Dwight J., Rouse M. D., *MSPH Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention* American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2009.

## Rezumat

Până la moment, s-au efectuat multiple studii în vederea elucidării rolului progesteronului în prevenția nașterilor premature, dar acest subiect rămâne totuși puțin cunoscut. Articolul aduce la cunoștință ultimele date ce țin de mecanismele de acțiune, modul și dozele optime de administrare, precum și justificarea utilizării progesteronului în tratamentul nașterilor premature la pacientele din grupele de risc. E abordată în special utilizarea controversată a progesteronului în cazul sarcinilor multiple. În nici un studiu ce a avut drept scop evidențierea eficacității progesteronului în cazul sarcinilor multiple nu s-a ținut cont de corionicitate. Reieșind din cele expuse mai sus, ne-am propus să realizăm un studiu caz-martor, scopul căruia a fost de a aprecia justificarea administrării progesteronului în sarcinile multiple în raport cu corionicitatea. Cercetarea a fost efectuată pe parcursul unui an (2011), pe un eșantion de 60 de cazuri clinice. Datele noastre confirmă necesitatea administrării tratamentului cu progesteron pacientelor cu sarcini monocoriale și inutilitatea prescrierii acestuia la cele dicoriale.

## Summary

Many studies have examined the use of progesterone for prevention of preterm labor, but there remain large gaps in our knowledge. This article brings new data related to the mechanisms of action, optimal dosage and mode of administration, and justification of progesterone use in the treatment of preterm patients from the risk groups. It

reveals in particular the controversial use of progesterone in multiple pregnancies. There is no study to highlight the effectiveness of progesterone in multiple pregnancies in relation with corionicity. Proceeding from the above we have decided to realize a case-control study with the purpose to assess the justification of progesterone use in multiple pregnancies compared with corionicity. The survey was performed during one year (2011), on a sample of 60 clinical cases. Our data confirm the need for administration of progesterone therapy in patients with monochorionic pregnancy and its useless administration in the dichorionic pregnancies.

#### Резюме

До настоящего времени проведены много исследований по поводу роли прогестерона в профилактике преждевременных родов, однако до сих пор данный вопрос недостаточно изучен. В статье изложены современные данные о механизме действия прогестерона, методики применения и оптимальных дозах, а также об оправданности в лечении преждевременных родов беременных группы риска. Особенное внимание уделено спорному использованию прогестерона при многоплодной беременности. Ни в одной научной работе, о применении прогестерона при многоплодной беременности, не учитывались типы плацентации. Исходя из этого, нашей целью стало исследование обоснованности введения прогестерона при многоплодной беременности в зависимости от этого критерия. Исследование проводилось в течение одного года (2011), под наблюдением находились 60 беременных. Наши наблюдения подтверждают оправданность назначения прогестерона при монохориальной многоплодной беременности и отсутствие эффекта при бихориальной.

### UTILIZAREA METOTREXATULUI ÎN TRATAMENTUL SARCINII EXTRAUTERINE (revista literaturii)

**Gheorghe Paladi**, acad., prof. univ.,  
**Ludmila Fonariuc**, medic-rezident,  
**Aliona Bogdan**, medic-rezident,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Epidemiologie

În ultimii 30 de ani, frecvența sarcinii ectopice a crescut în majoritatea țărilor lumii, de la 0,5% la 1-2% din numărul total de sarcini, și are tendință ulterioară de creștere [8,9,10]. Astfel, în Marea Britanie și Franța se înregistrează o creștere de 2 ori (15 cazuri la 1000 nașteri), în SUA – de 5 ori (19.7 cazuri la 1000 nasteri) [1,5]. În țările Europei Centrale, se atin-

ge cifra de 11- 19 sarcini extrauterine la 1000 nașteri [3,4].

În Republica Moldova se observă aceeași tendință. Din datele unui studiu efecuat de noi, rata natalității către anul 2009, comparativ cu anul 1975, s-a micșorat de 2 ori (de la 75086 nașteri la 40264). În același timp, se observă o creștere a incidenței sarcinii extrauterine de la 0.99 la 1000 nașteri în 1975 la 24,7 între anii și 1990-1999 (O. Cernetchi, 2000) și 28,1 între anii 2000 și 2009. Această creștere este condiționată, în primul rând de răspândirea bolilor cu transmitere sexuală, menținerea la nivel înalt a ratei avortului artificial, aplicarea pe larg a tehnologiilor de reproducere umana asistată [5, 10].

Odată cu implementarea noilor tehnologii de diagnostic și tratament, în special a USG endovaginale și endoscopiei, se observă o scădere a numărului complicațiilor și deceselor provocate de această patologie. În SUA letalitatea din cauza sarcinii ectopice în ultimii 20 de ani a scăzut cu 90%, raportate la 1000 nașteri [1,14]. În Republica Moldova, comparând perioadele 1975-1990 și 1991-2009, am remarcat o scădere de 2,5 ori a deceselor materne (1,5 decese la 1000 nașteri în 1975-1990 și 0,6 decese în anii 1991-2009, raportate la numărul total de nașteri).

#### Manifestările clinice

Simptomele durerii abdominale sau pelviene și sângerarea vaginală în primul trimestru al sarcinii sunt cele mai comune acute care sugerează o sarcină extrauterină. Locurile multiple de implantare a sarcinilor ectopice suplimentează complexitatea tablourilor clinice. Aceste simptome pot fi neregulate și variabile, iar în unele cazuri absente [15]. La examenul clinic, hipotensiunea și tahicardia, cu creșterea sensibilității și excitabilității, alertează clinicianul pentru a suspecta o ruptură a trompei, cu necesitatea imediată a intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, majoritatea pacientelor se prezintă la examinare cu simptome mai puțin severe și semne mai subtile. Pentru aceste paciente diagnosticul timpuriu este imperativ [15,17.19]. Dacă sarcina extrauterină este diagnosticată devreme, la o stare clinic stabilă, pacienta este un candidat ideal pentru un tratament chirurgical sau medicamentos, care ar putea păstra organele reproductive.

Astăzi, odată cu implementarea USG și a laparoscopiei pentru diagnostic și tratament, managementul minim invaziv a devenit preferențial. Pentru gestații mai mari de 5 ½ săptămâni, un examen ultrasonor transvaginal trebuie să identifice o sarcină extrauterină cu precizia apropiată de 100% [15,22]. Secvențial, structurile componente ale produsului de concepție devin vizibile prin ultrasonografie transvaginală, incluzând un sac gestional („sac dublu decidual” la 4 ½-5 săptămâni după ultima menstruație) sacul ges-